BEITRÄGE ZUR KENNTNISS

DES

PILOCARPIN'S.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

UNIVERSITÄT FREIBURG IM BREISGAU

VON

L. MERCK

AUS DARMSTADT.

FREIBURG i. BR.

UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI VON CHR. LEHMANN.

1883.

Seinen lieben Eltern

gewidmet

vom

VERFASSER.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550827_0182

Das Pilocarpin wurde im Jahre 1875 wohl gleichzeitig von Gerrard[1]) und von Hardy[2]) in den Blättern und Stielen von Pilocarpus pinnatus entdeckt, und hat sich in Folge seiner exacten und constant gleichen Wirkung rasch eine hervorragende Stelle in dem Arzneischatze erworben.

Trotzdem ist man von chemischer Seite dem Pilocarpin noch nicht sehr nahe getreten, und ich unternahm es daher auf Anrathen des Herrn Professor Dr. Claus gerne, mich eingehender mit dem Körper zu beschäftigen.

---

[1]) Pharm. Journ. V, 865.
[2]) Bull. d. l. Soc. chim. 24, 497.

Es handelte sich zunächst darum festzustellen, ob das als das reine Alcaloïd angesprochene Präparat wirklich eine einheitlich chemische Verbindung ist, woran nach manchen Angaben[1]) wohl noch zu zweifeln ist; und dann sollten namentlich die Oxydationsprodukte dargestellt und untersucht werden, in der Hoffnung, in ähnlicher Weise zu definitiven Resultaten zu kommen, wie für die Chinaalkaloïde durch die Darstellung der Chinolincarbonsäuren etc. der nahe Zusammenhang mit dem Chinolin auf diesem Wege nachgewiesen ist.

Gerrard und Hardy haben, wie bereits erwähnt, das Pilocarpin zuerst aus den Blättern der Jaborandipflanze dargestellt, und beschreiben es als eine farblose dickflüssige Substanz,[2]) die sich in Wasser, Alkohol und Chloroform löst, und mit Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure krystallinische Salze bildet. Ausserdem haben sie in der Jaborandipflanze noch eine, zu den terebenartigen Kohlenwasserstoffen gehörende, Essenz ge-

[1]) Vergl. Christensen: Berl. Ber. XIV, 2420.
[2]) Vergl. Hardy: Berl. Ber. VIII, 1594.

funden, deren flüchtiger Theil sich bei der Analyse als nach der Formel $C_{10}H_{16}$ zusammengesetzt ergab.

Was die Darstellung des Pilocarpin's betrifft, so hat Gerrard eine Vorschrift[1]) angegeben, die im Wesentlichen darauf beruht, dass man die Blätter mit ammoniakalischem Alkohol auszieht, die erhaltene Lösung mit Weinsäure neutralisirt, den Alkohol abdestillirt, darauf abermals mit ammoniakalischem Alkohol behandelt, aus der filtrirten Lösung den Alkohol abdestillirt, und dem nun bleibenden Rückstande die Base mit Chloroform entzieht.

Später haben Pöhl und Miller noch mehr oder weniger modificirte Darstellungsweisen des Pilocarpin's vorgeschlagen. Pöhl[2]) zieht die Blätter mit heissem salzsäurehaltigem Wasser aus, und bewirkt die Reinigung der Flüssigkeit vermittelst Bleiessig, der zugesetzt wird, so lange noch ein Niederschlag entsteht. Aus dem Filtrate scheidet er den grössten Theil des Bleis durch Salzsäure ab, concentrirt die Flüssigkeit und schlägt das Pilocarpin mit Phosphormolybdänsäure nieder. Nachdem der flockige Absatz mit salzsäurehaltigem Wasser gewaschen, und mit Barytwasser im Wasserbade zur Trockne eingedampft ist, giebt er an Chloroform das Alkaloïd ab. Miller[3]) dampft den wässrigen Auszug mit Magnesia zur Trockne ab, und erhält durch Chloroform das Pilocarpin, zunächst von Chlorophyll und Harz begleitet, von dem es mit Wasser getrennt, und durch Abdampfen als braune Masse erhalten wird.

---

[1]) N. Handwörterb. III, 861.
[2]) Berl. Ber. XIV, 2401.
[3]) N. Handwörterb. III, 861.

Zur Reinigung schüttelt A. Petit[1]) die Chloroformlösung des Pilocarpin's mit verdünnter Salzsäure, wobei die Verunreinigungen, wie Farbstoffe etc. im Chloroform gelöst bleiben, die Base aber von der Salzsäure aufgenommen wird, so dass nach dem Eindampfen der getrennten salzsauren Lösung Krystalle von reinem salzsaurem Pilocarpin erhalten werden.

Als Formel des Pilocarpin's haben die angeführten Chemiker in Uebereinstimmung mit Kingzett[2]) die folgende aufgestellt:

$$C_{23}H_{34}N_4O_4 + 4\,H_2O;$$

Pöhl und Miller geben weiter an: Eine Lösung von Pilocarpin in Alkohol oder Aether dreht nach rechts; das Alkaloïd ist nicht flüchtig, es sättigt die Säuren und bildet aus heissem Wasser leicht krystallisirende, Salze mit Salpetersäure, Salzsäure ($C_{23}H_{34}N_2O_4 + 2\,HCl$), Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure und Salicylsäure; auch die Platinverbindung

$$(C_{23}H_{34}N_2O_4\,2\,HCl) + PtCl_4$$

schiesst aus heissem Wasser in Octaedern an.

Pöhl[3]) hat ferner gefunden, dass Pilocarpin nach zweitägigem Erhitzen mit Salzsäure sowohl wie mit Barytwasser im eingeschmolzenen Rohre auf 170° C. unverändert blieb.

Dagegen stellt er wiederholt[4]) die Behauptung auf, dass bei der trocknen Destillation der Base mit Aetz-

---

[1]) Berl. Ber. X, 896.
[2]) Chem. Soc. 1876, II. 30, 367.
[3]) Berl. Ber. XII, 2185.
[4]) l. c. und Berl. Ber. XIII, 2401.

natron eine Verbindung erhalten werde, welche in allen chemischen und physikalischen Eigenschaften mit dem Coniin übereinstimmen soll.

Harnack und Meyer[1]) glauben neben dem Pilocarpin in der Jaborandipflanze noch ein zweites Alkaloïd gefunden zu haben, das vollständig andere Wirkungen wie das Pilocarpin besitzt: das sich in seiner Wirkungsweise vollkommen dem Atropin anschliesst, während das Pilocarpin nach den meisten Richtungen hin dem Nicotin analog wirkt. Sie nennen dies zweite Alkaloïd „Jaborin", und trennen es vom Pilocarpin durch die leichtere Löslichkeit seines Platindoppelsalzes in Wasser.

Uebrigens hegen sie doch noch Bedenken, endgültig zu behaupten, dass sich das Jaborin schon als solches in der Pilocarpuspflanze vorfände, da sich schon Spuren desselben beim Eindampfen von reinem Pilocarpin in saurer Lösung und grössere Mengen beim Erhitzen des Pilocarpin's für sich, oder im eingeschmolzenen Rohre mit Salzsäure bilden.

Es wäre demnach immerhin möglich, dass sich das Jaborin erst während der zur Reindarstellung des Pilocarpin's nöthigen Operationen aus demselben bildet.

Harnack und Meyer bezeichnen das Pilocarpin als eine tertiäre Base, welche dem Nicotin ganz analoge Wirkungen zeigt; die Formel haben sie nach einer Reihe von Analysen, die sie mit den Gold- und Platindoppelsalzen des Pilocarpins (und zwar von solchem aus den

---

[1]) Lieb. Ann. 204, 70.

verschiedensten Bezugsquellen) ausgeführt haben, als: $C_{11}H_{16}N_2O_2$ festgestellt. Und diese Formel ist später auch von Chastaing[1]) bestätigt worden.

Bei der trocknen Destillation mit Kali erhielten sie, entgegen den Angaben von Pöhl, kein Coniin, sondern, wie auch schon früher Kingzett gefunden hatte, Trimethylamin.

Endlich sind noch aus neuester Zeit zwei Arbeiten über das Pilocarpin anzuführen, die Chastaing veröffentlicht hat. In der ersten[2]) derselben bespricht dieser Chemiker ebenfalls die Resultate, die er beim Schmelzen von Pilocarpin mit Kalihydrat, resp. Kalkhydrat, erhalten hat.

Er giebt folgendes an:

Schmilzt man Pilocarpin mit viel Alkali, so erhält man Methylamin; nimmt man weniger Alkali, so erhält man vorzüglich Dimethylamin, und beim Schmelzen mit nur ganz wenig Alkali endlich restirt eine, noch nicht näher untersuchte, Pyridinbase.

In der zweiten Arbeit[3]) behandelt Chastaing Pilocarpin mit rauchender Salpetersäure in grossem Ueberschuss (1:300), und erhält auf diese Weise ein Produkt, das mit dem von Parodi aus Jaborandi (?) dargestellten sogenannten Jaborandin übereinstimmt, und dessen Zusammensetzung der Formel: $C_{10}H_{12}N_2O_3$ entspricht.

---

[1]) Chem. Centralbl. 1881. 727.
[2]) Compt. rend. 94, 223.
[3]) Compt. rend. 94, 968.

Chastaing hebt dabei hervor, dass zur Umwandlung des Pilocarpin's in das (gleiche Molekulargrösse besitzende) Jaborandin ein sehr grosser Ueberschuss von Salpetersäure nöthig ist, und dass man bei ungenügender Menge Salpetersäure entweder nur salpetersaures Pilocarpin, oder ein Gemenge desselben mit salpetersaurem Jaborandin erhält.

Was endlich die quantitative Bestimmung des Pilocarpin's betrifft, so sind dafür zwei Methoden angegeben, und zwar die eine von Pöhl, und die andere von A. Christensen. Ersterer[1]) fällt die Base als Phosphormolybdat bei Gegenwart von freier Salzsäure und wiegt den bei 100° C. getrockneten Niederschlag.

A. Christensen[2]) verwirft dagegen diese Methode von Pöhl als viel zu hohe Resultate ergebend, und bekommt bessere Resultate durch Ausfällen des in Wasser gelösten Pilocarpinsalzes mit Goldchlorid oder Natriumgoldchlorid und Wägung des bei 100° C. getrockneten Niederschlages.

---

[1]) Fres. Zeitschr. analyt. Chemie: 19, 383 u. 21, 589.
[2]) Fres. Zeitschr. analyt. Chemie: 21, 589.

Das zu den folgenden Versuchen verwandte Pilocarpin war von E. Merck in Darmstadt bezogen, und ein in gleicher Weise dargestelltes und gereinigtes Präparat, wie es auch Harnack und Meyer von dieser Firma für alle ihre Versuche wiederholt bezogen hatten.

Seine Darstellung ist im Wesentlichen folgende:

Die Jaborandiblätter werden mit schwefelsäurehaltigem Wasser wiederholt ausgekocht: und nach dem Auspressen wird die Lauge mit kohlensaurer Magnesia neutralisirt und dann im Vacuum zum Extract eingedampft; das erhaltene Extract wird nun mit Weingeist und gelöschtem Kalk im Ueberschuss behandelt, das Ungelöste durch Abpressen und Nachwaschen mit Alkohol entfernt und das klare Filtrat mit Salzsäure genau neutralisirt. Nachdem der Weingeist abdestillirt ist, wird der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung vom ausgeschiedenen Fette durch Filtriren getrennt, mit Ammoniak übersättigt und das dadurch in Freiheit gesetzte Pilocarpin mit Chloroform ausgeschüttelt. Das nach dem Abdestilliren des letzteren zurückbleibende Alkaloïd ist noch unrein, es wird deshalb

zunächst in ein krystallisirendes Salz (salpetersaures oder salzsaures) übergeführt und dadurch gereinigt. Das aus der Zersetzung solcher Salze — die man am besten nach dem Vorgang von Petit durch Ausschütteln mit Chloroform von allen färbenden Verunreinigungen befreit — gewonnene reine Alkaloïd ist eine in Chloroform und Alkohol leicht lösliche, schwach oder kaum gelb gefärbte, stark syrupdicke Flüssigkeit.

Es war vorzüglich die zweite Arbeit Chastaing's (als dieselbe erschien, hatte ich meine Arbeit über Pilocarpin schon längere Zeit begonnen), die mich von neuem in der Vermuthung bestärkte, dass in dem Pilocarpin nicht eine einheitliche Substanz vorliegen möchte, sondern dass das bis dahin als reines Alkaloïd angesprochene Präparat ein Gemenge mehrerer Basen, oder doch wenigstens eine, durch irgend Etwas anderes verunreinigte, Base sein möchte. Es schien mir nicht unwahrscheinlich, dass durch die Behandlung des sog. Pilocarpin's mit grossen Mengen rauchender Salpetersäure nur die Beimengungen (seien sie nun in chemischer Verbindung oder nur als mechanische Verunreinigungen vorhanden) zerstört würden, und dass also das Jaborandin das wirkliche reine Alkaloïd repräsentiren, und nicht erst durch Oxydation aus demselben gebildet werden möchte.' Dabei wurden zunächst die Versuche von Chastaing in allen ihren Einzelheiten genau wie-

derholt; allein dabei gelangte ich zu den nämlichen Resultaten wie derselbe, und fand alle seine Angaben bestätigt. —

In gleicher Weise liefern die folgenden Untersuchungen, die ich mit dem Platindoppelsalz des Pilocarpin's ausführte, einen weiteren Beleg dafür, dass meine oben ausgesprochene Vermuthung eine ungerechtfertigte ist, und dass in der That das Präparat, was man bisher unter dem Namen von Pilocarpin als die wirksame Substanz der Jaborandipflanze angesprochen hat, eine einheitliche, im Grossen und Ganzen reine Verbindung, ein reines Alkaloïd darstellt. —

Die bisherigen analytischen Untersuchungen des Pilocarpin's wurden grösstentheils mit dem Platindoppelsalz desselben, das nach der Formel:

$$(C_{11}H_{16}N_2O_2HCl)_2 + PtCl_4$$

zusammengesetzt ist, ausgeführt, doch wurde stets das durch einmalige totale Fällung, also auf einmal, ausgeschiedene Doppelsalz verwendet. —

Da nun, wenn das Pilocarpin wirklich keine einheitliche Base wäre, sich dieses sofort nach Herstellung verschiedener Fractionen des Platindoppelsalzes bei der Analyse der einzelnen Fractionen herausstellen musste, beschloss ich dasselbe in vier verschiedenen Fractionen zu fällen.

Zu dem Zwecke wurde eine Lösung von 10 Grm. salzsaurem Pilocarpin, nacheinander mit je einem Viertheil von der zur vollständigen Fällung berechneten Menge Platinchloridlösung versetzt, der sich jedesmal bildende Niederschlag des Platindoppelsalzes abfiltrirt, mit Alkohol

gut ausgewaschen, bei 100° C. getrocknet und für sich analysirt. Ich wurde in meinen Erwartungen allerdings nicht gänzlich getäuscht, denn die Analysen der ersten Fraction verglichen mit denen der vierten Fraction ergaben folgende, von einander abweichende, Zahlen.

Fraction No. I.

1) 0,3617 Grm. Doppelsalz ergab Pt: 22,08%.
2) 0,2045 „ „ „ Pt: 22,49%.
3) 0,2075 „ „ „ Pt: 22,40%.
0,2015 „ „ „ 0,2537 Grm. CO_2 = C: 34,34%.
und 0,0300 Grm. H_2O = H: 4,31%.

Fraction No. IV.

1) 0,5725 Grm. Doppelsalz ergab Pt: 23,50%.
2) 0,2328 „ „ „ Pt: 23,50%.
0,2380 „ „ „ 0,2810 Grm. CO_2 = C: 32,18%.
und 0,1470 Grm. H_2O = H: 4,31%.

Fraction I.	Fraction IV.
Pt = 22,40%	= 23,5 %.
Pt = 22,49 „	= 23,5 „
C = 34,34 „	= 32,18 „
H = 4,31 „	= 4,31 „

Demnach ist im Platindoppelsalz der ersten Fraction der Kohlenstoffgehalt ein grösserer, während umgekehrt das Platindoppelsalz der vierten Fraction mehr Platin, aber weniger Kohlenstoff aufweist. Offenbar ist

also in der ersten Fraction eine nichtbasische Verunreinigung mit ausgeschieden: damit stimmten denn auch die Ergebnisse der Analysen von Fraction II und III überein, deren Platinbestimmungen folgende Zahlen ergeben:

Fraction No. II.

1) 0,3025 Grm. Doppelsalz ergab Pt: 23,20%.
2) 0,2760 „ „ „ Pt: 23,15 „

Fraction No. III.

1) 0,2965 Grm. Substanz ergab Pt: 23,54%.
2) 0,2842 „ „ „ Pt: 23,46%.

Die Fractionen II und III weichen demnach, was den Platingehalt betrifft, von Fraction IV nur wenig ab, auch ihnen liegt schon die reine Base zu Grunde.

Die Zahlen der Fraction IV entsprechen der Formel:

$$(C_{11}H_{16}N_2O_2.HCl)_2PtCl_4$$

und ebenso den von Harnack und Meyer bei ihren Analysen erhaltenen Zahlen:

Merck, Fraction IV.	Harnack & Meyer.	berechnet:
Pt: 23,5	23,83	23,6 %.
C: 32,18	31,87	31,96 „
H: 4,31	4,20	4,11 „

Diese Versuche lassen wohl mit einiger Sicherheit annehmen, dass das nach der oben beschriebenen Methode dargestellte Pilocarpin noch nicht vollkommen rein und noch nicht ein ganz einheitlicher Körper ist; allein eben so sicher folgt aus den angeführten Analysen der einzelnen Fractionen des Platindoppelsalzes, dass die

Formel $C_{11}H_{16}N_2O_2$ die richtige für die reine Base ist. Uebrigens habe ich zur weiteren Constatirung dieser Thatsache von dem Platindoppelsalz der Fraction I & IV grössere Mengen dargestellt, und aus denselben die Basen als solche wieder abgeschieden. Es geschah dieses in der Hoffnung, das aus Fraction IV wiedergewonnene, also möglichst reine Pilocarpin krystallisirt zu erhalten. Die Wiedergewinnung des Pilocarpin's als solches geschah durch Zerlegung der mit Salzsäure angesäuerten wässrigen Lösung des Platindoppelsalzes mit Schwefelwasserstoff; nach dem Abfiltriren des Schwefelplatin's und Verjagen des überschüssigen Schwefelwasserstoffs aus dem Filtrat wurde aus diesem die Base mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und durch Ausschütteln mit Chloroform aufgenommen. Das durch Eindunsten dieser Chloroformlösungen aus den beiden Platindoppelsalzfractionen wiedergewonnene Pilocarpin glich im Aussehen ganz dem ursprünglich angewandten Präparat und es gelang nicht, eines derselben zur Krystallisation zu bringen.

Behandlung des Pilocarpin's mit Oxydationsmitteln.

Um einen Einblick in die theoretischen Beziehungen des Pilocarpin's zu erhalten, und womöglich die Verwandtschaft desselben zu anderen Alkaloïden zu finden, schienen nach den in jüngster Zeit bei andern Alkaloïden gemachten Erfahrungen Oxydationsversuche am ein-

fachsten Erfolge versprechen zu dürfen; hat man doch auf diesem Wege bei einer ganzen Reihe von Alkaloïden ihre theoretische Beziehungen zu einander, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, erkannt.

Ich begann damit, das Pilocarpin mit Salpetersäure von 1,1 spec. Gewicht in grossem Ueberschusse längere Zeit auf dem Wasserbade zu behandeln: Dieser Versuch jedoch führte zu keinem Resultate, da selbst, wenn Tage lang gekocht wird, nach dem Verjagen der Säure nichts anderes, als nur unverändertes salpetersaures Pilocarpin wieder erhalten wird. Bei einem zweiten Versuche wurde Pilocarpin mit der zehnfachen Menge Salpetersäure von 1,1 spec. Gew. im geschlossenen Rohre einen Tag lang auf die Temperatur von 210° C. erhitzt. Beim Oeffnen der Röhre zeigte sich Druck. Es hatte also eine Einwirkung stattgefunden. Die Lösung wurde alsdann unter wiederholter Erneuerung des verdampften Wassers mehrmals zur Trockne verdampft, bis alle Salpetersäure verschwunden war; der Rückstand wurde nun mit Wasser aufgenommen, und diese Lösung mit Aether ausgeschüttelt. Man erhielt aus der von der wässrigen Flüssigkeit getrennten ätherischen Lösung nach dem Verjagen des Aethers einen, nach Essigsäure, Buttersäure und derartigen flüchtigen Säuren riechenden Rückstand, welcher jedoch nicht zur Krystallisation zu bringen war.

Bessere Resultate gab die gleichzeitig in einer anderen Versuchsreihe angestellte Oxydation mit übermangansaurem Kali. Eine stark verdünnte Lösung von Pilocarpin in Wasser wurde erst auf dem Wasserbade und später auf freiem Feuer mit einer ebenfalls

verdünnten Lösung von übermangansaurem Kali mit bekanntem Gehalt an diesem Salz allmälig, und zwar so lange behandelt, bis keine Entfärbung des zugesetzten übermangansauren Kali's mehr eintrat. Dies war der Fall, als etwa die achtfache Gewichtsmenge übermangansauren Kali's auf einen Theil Pilocarpin verwandt war. Die Flüssigkeit reagirte alsdann schwach alkalisch. Um die Gewissheit zu erlangen, dass wirklich alles Pilocarpin oxydirt war, wurde die erkaltete und filtrirte Lösung auf ein kleines Volumen eingeengt, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Und in der That zeigte es sich, dass unter diesen Umständen alles Pilocarpin zersetzt, oder höchstens nur minimale Spuren des Alkaloïds unverändert geblieben waren. Die alkalische Lösung, in der die gebildeten Säuren als Kalisalze enthalten sind, wurde zur Freimachung derselben mit verdünnter Salzsäure im Ueberschuss versetzt, wobei starke Kohlensäureentwickelung auftrat. Die saure Lösung wurde nun mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Schicht von der wässrigen Flüssigkeit getrennt, und nachdem der Aether grösstentheils abdestillirt war, erhielt man beim freiwilligen Verdunsten des Restes, zuletzt im Exsiccator über Schwefelsäure, ein stark nach Essigsäure, Buttersäure etc. riechendes Säuregemenge. Nach öfterem Eindampfen desselben unter jedesmaliger Erneuerung des verdampften Wassers verschwand der Geruch nach flüchtigen Säuren, und es restirte eine hygroskopische, wie die Analyse zeigte, wenig Stickstoff enthaltende, krystallinische Säure, die in Aether, Alkohol und Wasser leicht löslich ist und bei 125° C.

(uncorr.) schmilzt. Aus der wässrigen Lösung der Säure wurde mit reiner Natronlauge das Natronsalz, und aus diesem mit salpetersaurem Silber, das Silbersalz dargestellt.

Das bei 100° C. getrocknete Silbersalz wurde verbrannt, und dabei ergaben die Analysen folgende Zahlen:

Verbrennung No. I.

Angewandte Substanz 0,2635 Grm.

CO_2 = 0,1635 Grm. = 0,0446 Grm. C = 16,8% C.
H_2O = 0,058 Grm. = 0,0064 Grm. H = 2,4% H.

Verbrennung No. II.

Angewandte Substanz 0,2048 Grm.

CO_2 = 0,1405 Grm. = 0,0383 Grm. C = 18,7% C.
H_2O = 0,0385 Grm. = 0,0042 Grm. H = 2,7% H.

Verbrennung No. III.

Angewandte Substanz 0,3775 Grm.

CO_2 = 0,2745 Grm. = 0,0748 Grm. C = 19,81% C.
H_2O = 0,0775 Grm. = 0,0085 Grm. H = 2,20% H.

Verbrennung No. IV.

Angewandte Substanz 0,4762 Grm.

CO_2 = 0,3380 Grm. = 0,0921 Grm. C = 19,77% C.
H_2O = 0,0910 Grm. = 0,0101 Grm. H = 2,28% H.

Vier durch Glühen des Silbersalzes ausgeführte Silberbestimmungen ergaben folgendes Resultat:

Silberbestimmung No. I.

Angewandte Substanz 0,2635 Grm.

Ag = 0,1530 Grm. = 58,06% Ag.

Silberbestimmung No. II.

Angewandte Substanz 0,2048 Grm.

Ag = 0,1189 Grm. = 58,10% Ag.

Silberbestimmung No. III.

Angewandte Substanz 0,3775 Grm.

Ag = 0,2193 Grm. = 58,10% Ag.

Silberbestimmung No. IV.

Angewandte Substanz 0,4762 Grm.

Ag = 0,2747 Grm. = 57,70% Ag.

Aus diesen theilweise schon unter sich nicht gut stimmenden Zahlen lässt sich jedoch eine Formel nicht wohl ableiten; die Säure war offenbar noch nicht rein, d. h. sie repräsentirte noch ein Gemenge verschiedener Säuren. Und in der That zeigte der spätere Verlauf der Untersuchung, dass noch essigsaures Salz, sowie Spuren von ameisensaurem und buttersaurem Salz dabei waren.

Da zu diesen Versuchen die sämmtliche bei den ersten Darstellungen gewonnene Säure verbraucht war, so wurden weitere Mengen von Pilocarpin zur Oxydation gebracht und dabei, um reichlichere Ausbeute zu erhalten, das Verfahren in verschiedener Weise zu verbessern gesucht; dabei wurden denn folgende neue Erfahrungen gemacht.

Wenn man die Oxydation in einer Retorte ausführt, so dass die entweichenden Wasserdämpfe aufgefangen werden können, dann erhält man in der Vorlage Con-

densationsprodukte, welche alkalische Reaction besitzen.

Nach Neutralisiren der von verschiedenen Darstellungen gesammelten Destillate mit Salzsäure und nachdem man die nunmehr schwach saure Flüssigkeit zur Trockne verdampft hatte, blieb ein Rückstand, der sich bei näherer Untersuchung als reines Chlorammonium erwies! Die alkalische Reaction rührt also von Ammoniak her, welches sich bei der Oxydation bildet.

Behandelt man eine weniger stark verdünnte Lösung von Pilocarpin mit einer concentrirteren Lösung von übermangansaurem Kali, und nimmt das Erhitzen sofort auf freiem Feuer vor, so ist die Oxydation in wenigen Stunden vollendet, während sie nach dem zuerst eingehaltenen Verfahren zwei bis drei Tage dauert. Unter diesen Umständen (der raschen Oxydation) erhält man aber fast ausschliesslich die flüchtigen Säuren, in Sonderheit Essigsäure, und nur Spuren der krystallisirenden festen Säure!

Ueberhaupt zeigte es sich unter allen Umständen geboten, stets mit stark verdünnten Lösungen zu arbeiten, denn auch bei der Zersetzung der concentrirten Salzlösungen mit concentrirten Säuren erleidet die neue Säure leicht Zersetzung. Ohne Einfluss dagegen ist es, ob man die Säure mit verdünnter Salzsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure aus ihren genügend verdünnten Salzlösungen freimacht, auch erleidet sie keine Zersetzung, wenn sie mit denselben eingedampft wird.

Um die Säure nun rein zu erhalten, wurde Pilocar-

pin nach der erwähnten Methode in starker Verdünnung mit der achtfachen Menge übermangansauren Kali's oxydirt, und in verdünnter Lösung die Säure mit ebenfalls verdünnter Salzsäure freigemacht. Darauf wurde mit Aether ausgeschüttelt, und der nach dem Abdunsten des Aether's verbliebene Rückstand wiederholt mit Wasser auf dem Wasserbade abgedampft. Alsdann wurde die saure wässrige Lösung mit reiner Natronlauge neutralisirt, und auf diese Weise eine Lösung des Natronsalzes der Säure dargestellt. Daraus wurde mittelst, in geringem Ueberschuss zugesetzter, Lösung von essigsaurem Blei das Bleisalz gefällt und dieses abfiltrirt. Um Verluste zu vermeiden, wurde das immerhin in Wasser nicht ganz unlösliche Bleisalz nicht lange ausgewaschen, sondern der feuchte Niederschlag nach einmaligem Abspülen und gutem Aussaugen direkt mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Zersetzen mit Schwefelwasserstoff wird am besten in einem Porcellanmörser ausgeführt, so zwar, dass der mit wenig Wasser übergossene Niederschlag mit einem Pistill fortwährend gut verrieben wird, um eine möglichst innige Berührung sämmtlicher Theilchen des Niederschlags mit dem Schwefelwasserstoff zu bewirken. Nur so ist es möglich, aus diesem, oder ähnlichen Bleisalzen, die sich gern zu Klümpchen zusammenballen und diese mit einem dünnen Häutchen von Schwefelblei umhüllen lassen, die Säure einigermassen vollständig zu gewinnen. Nach etwa zweistündigem Einleiten von Schwefelwasserstoff kann man die Operation als beendet ansehen. Die wässrige Säurelösung, die neben der, von dem anhängenden essigsauren Blei herrührenden, freien Essigsäure nur noch

Spuren von etwas Natronsalz enthalten kann, wird durch Filtration von dem Schwefelblei getrennt und, um die freie Essigsäure zu entfernen, einige Mal mit wiederholt zugesetzten kleinen Mengen Wasser zur Trockne verdampft. Der so erhaltene Rückstand wird zur Gewinnung der reinen Säure dann wiederholt mit Aether extrahirt, wobei alles Natronsalz ungelöst zurückbleibt. Und durch Verdunsten dieser ätherischen Lösung erhält man die Säure als ein gut krystallisirtes, kaum mehr nach Essigsäure riechendes, Produkt. Um diese letzten Spuren von Essigsäure, die übrigens merkwürdig fest anhaften, vollkommen zu entfernen, habe ich die Säure noch einen Tag lang bei 100° C. getrocknet, worauf sie sich als vollständig geruchlos bei 125° C. schmelzendes, wohlkrystallisirtes, allerdings sehr hygroskopisches Präparat darbot.

Von dieser, bei 100° C. getrockneten, Säure wurden in erster Linie wieder Verbrennungen ausgeführt und diese haben nun zu folgenden Zahlen geführt:

Verbrennung Nr. I.

Angewandte Substanz 0,207 Grm.

CO_2 = 0,3665 Grm. = 0,0999 Grm. C = 47,80% C,

H_2O = 0,1177 Grm. = 0,0131 Grm. H = 6,32% H.

Verbrennung Nr. II.

Angewandte Substanz 0,2097 Grm.

CO_2 = 0,3700 Grm. = 0,1009 Grm. C = 48,16% C,

H_2O = 0,1160 Grm. = 0,0128 Grm. H = 6,20% H.

Eine Prüfung auf Stickstoff ergab, dass die in der oben beschriebenen Weise dargestellte und gereinigte Säure vollkommen Stickstoff-frei ist.

Der Stickstoff des Pilocarpins wird vielmehr, wie weiter unten durch besondere Bestimmungen belegt werden wird, bei der Oxydation mit übermangansaurem Kali vollständig in Ammoniak übergeführt.

Die Hoffnung, nach der oben angeführten Methode eine reine Säure zu erhalten, scheint sich demnach soweit bestätigt zu haben; und die oben angegebenen, von den, mit dem zuerst untersuchten Material gefundenen, Resultaten stark abweichenden, Zahlen führen zu folgender Zusammensetzung für die neue Säure:

$C_7H_{12}O_5$:

Berechnet:	Gefunden:	
C = 48,2%	48,16	47,80%
H = 5,7 „	6,20	6,32 „

Und danach wäre die Verbindung anzusprechen als eine dreiatomig zweibasische Säure, als Oxysäure einer zweibasischen Säure mit dem Kerne C_7. Sie wäre eine Homologe der Aepfelsäure aus der Reihe $C_nH_{2n-2}O_5$. Wir müssen jedoch diese Ansicht noch mit Vorbehalt aussprechen, da es bis jetzt nicht möglich war, ein Salz der Säure, welches dieser Zusammensetzung entspricht, darzustellen. Die weiter unten angegebenen Analysen von, in der gewöhnlichen Weise aus dem Natronsalze dargestellten, Silbersalzen stimmen allerdings was die Verbrennungen anbetrifft, im Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt genau mit der Formel: $Ag_2 . C_7H_{10}O_5$ über-

ein, aber die verschiedenen Silberbestimmungen stehen merkwürdiger Weise damit nicht in Einklang.

Um die bei der Oxydation des Pilocarpins auftretenden flüchtigen Säuren, die sich stets durch den Geruch als Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure und dergleichen Säuren erkennen lassen, zu isoliren, wurde folgendermassen verfahren.

Die von dem Braunstein abfiltrirte Lösung der Oxydationsprodukte des Pilocarpins wurde direkt in derselben Retorte, in welcher der Oxydationsprocess ausgeführt war, mit verdünnter Schwefelsäure übersättigt und dann mit Wasserdämpfen destillirt. Das die flüchtigen Säuren enthaltende Destillat wurde selbstverständlich in einer neuen Vorlage aufgefangen, sodann mit einem Ueberschusse von kohlensaurem Baryt versetzt und am Rückflusskühler längere Zeit gekocht. Alsdann wurde noch heiss der unzersetzt gebliebene kohlensaure Baryt abfiltrirt, und die Lösung der Salze zur Trockne eingedampft. Die trockenen Salze wurden mit Alkohol behandelt und die Lösung vom ungelöst gebliebenen durch Filtriren getrennt. Nach dem Verdunsten des Alkohols blieb ein Rückstand von buttersaurem Baryt. Um nun die in den unlöslichen Barytsalzen vermuthete Ameisensäure und Essigsäure zu trennen, wurden dieselben mit Schwefelsäure zerlegt und die abgeschiedenen freien Säuren, wie vorher an Baryt, mittelst kohlensauren Blei's an Blei gebunden. Die Bleisalze wurden ebenfalls durch Alkohol getrennt, insofern das ameisensaure Blei bei der Behand-

lung mit demselben nicht gelöst wird. Es ergab sich bei diesem Versuche, dass die flüchtigen Säuren, der Hauptsache nach Essigsäure, wenig Ameisensäure und Spuren von Buttersäure waren.

Es galt nun noch nachzuweisen, dass aller in dem Pilocarpin enthaltener Stickstoff bei der Oxydation desselben in Ammoniak übergeführt wird.

Zu diesem Zwecke wurde eine bestimmte Menge Pilocarpin in geschlossener Retorte oxydirt und das entweichende Ammoniakgas unter HCl-haltigem Wasser aufgefangen. Nach vollendeter Oxydation wurde noch so lange gekocht, bis sich kein Ammoniak mehr entwickelte und nun wurde das Destillat vorsichtig auf ein kleines Volumen eingeengt. Dann wurde aus der concentrirten Salmiaklösung derselbe als Platinsalmiak gefällt, unter den gewöhnlichen, bekannten Vorsichtsmassregeln gesammelt und gewogen.

Die Berechnung führt zu folgenden Zahlen. Es waren zu dem Versuche in Arbeit genommen: 3 Grm. Pilocarpin $C_{11}H_{16}N_2O_2$. Diesen entspricht ein N-Gehalt von 0,4038 Grm. Gefunden wurden 4,502 Grm. Platinsalmiak entsprechend einer N-Menge von 0,2823 Grm.; wenn nun auch das Resultat nicht genau ist und jedenfalls Ammoniak verloren wurde, so zeigt es doch, dass der vorhandene Stickstoff in Ammoniak übergeführt wurde.

Von Salzen der neuen Säure wurde das Natron-, Baryt-, Kalk- und Silbersalz dargestellt.

Das Natronsalz wurde auf die Weise dargestellt, dass die reine Säure mit absolut reiner Natronlauge neutralisirt wurde. Beim Verdunsten der Lösung konnte, auch nach tagelangem Stehen unter dem Exsiccator, das Salz nicht krystallinisch erhalten werden. Aus der wässerigen Lösung wurde es durch Alkohol in Form weisser Flocken ausgefällt.

Das Barytsalz wurde auf zweierlei Art dargestellt: einmal durch Kochen der reinen Säure mit überschüssigem kohlensauren Baryt, Filtriren der noch heissen Lösung und Eindampfen derselben; dann durch Auflösen von überschüssigem Aetzbaryt in der reinen kochenden Säure unter Kohlensäureeinleitung, Abfiltriren des ungelösten kohlensauren Baryts und Eindampfen der Lösung. Das auf diese Weise erhaltene Barytsalz ist krystallinisch und ziemlich leicht in Wasser löslich.

Das Kalksalz wurde mit kohlensaurem Kalk in derselben Weise wie das Barytsalz dargestellt, und verhielt sich auch, was Löslichkeit und Krystallisationsvermögen betrifft, wie dieses.

Das Silbersalz wurde durch Fällen des Natronsalzes mit salpetersaurem Silber dargestellt. Es stellt ein weisses, an der Luft bald grau werdendes, in Wasser nicht ganz unlösliches Pulver dar. Von dem Silbersalz verschiedener Darstellungen resp. verschiedener Oxydationsprocesse wurden Verbrennungen und Silberbestimmungen

ausgeführt, die wohl unter sich für dasselbe Präparat bis zu einem gewissen Grad übereinstimmen, aber gegenseitig ganz erhebliche, auffallende Abweichungen zeigen.

Die Silberbestimmungen wurden durch vorsichtiges Glühen des Silbersalzes im Porzellantiegel ausgeführt.

Darstellung I.

Silberbestimmung I.

Angewandte Substanz 0,1732 Grm.

Ag = 0,0923 Grm. = 53,31% Ag.

Silberbestimmung II.

Angewandte Substanz 0,1754 Grm.

Ag = 0,0943 Grm. = 53,77% Ag.

Darstellung II.

Silberbestimmung I.

Angewandte Substanz 0,3056 Grm.

Ag = 0,1874 Grm. 61,34% Ag.

Silberbestimmung II.

Angewandte Substanz 0,3280 Grm.

Ag = 0,1989 Grm. = 60,66% Ag.

Darstellung III.

Verbrennung I.

Angewandte Substanz 0,3360 Grm.

CO_2 = 0,2600 Grm. = 0,0709 Grm. C = 21,10% C,

H_2O = 0,0924 Grm. = 0,0102 Grm. H = 3,05% H,

Ag = 0,2112 Grm. = 62,15% Ag.

Verbrennung II.

Angewandte Substanz 0,3516 Grm.

CO_2 = 0,2714 Grm. = 0,0740 Grm. C = 21,02% C,

H_2O = 0,0992 Grm. = 0,1102 Grm. H, H = 3,13% H,

Ag = 0,2206 Grm. = 62,74% Ag.

Nimmt man an, dass die gefundene Säure eine zweibasische, dreiatomige ist und daher ihr Silbersalz die Formel $C_7H_{10}O_5Ag_2$ hat, so müsste dieses neutrale Silbersalz 55,3% Silber enthalten; dagegen verlangt die obige Formel 21,5% C und 2,6% H: Zahlen, die mit den gefundenen in guter Uebereinstimmung stehen.

Von dem Barytsalze der, bei den ersten Darstellungen erhaltenen, wie angegeben noch Stickstoff enthaltenden Säure wurde ein Theil mit der doppelten Menge Natronkalk der trocknen Destillation unterworfen: Man erhielt dabei ein braunes zähflüssiges Produkt von eigenthümlichem, entfernt an Nicotin (?) erinnerndem, Geruch, der jedoch nach kurzer Zeit vollkommen verschwunden war. Doch wurde dieses Produkt bis jetzt noch keiner eingehenden Prüfung unterworfen.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass auch eine geringe Menge des mit grossem Ueberschusse rauchender Salpetersäure behandelten Pilocarpins, des sog. Jaborandins mit übermangansaurem Kali in der erwähnten Weise oxydirt wurde.

Es resultirten dabei an Geruch und Aussehen den oben beschriebenen vollständig gleiche Säuregemenge.

Die im vorstehenden Aufsatz beschriebenen Untersuchungen wurden im Laboratorium der Universität Freiburg i. B. auf Veranlassung und unter specieller Leitung des Herrn Prof. Dr. A. Claus ausgeführt, und es ist mir am Schlusse desselben eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. A. Claus, sowie Herrn Prof. Dr. Willgerodt, für den mir jederzeit bereitwilligst mit Rath und That geleisteten freundlichen Beistand meinen herzlichsten Dank auszusprechen.